

## Interesting case (Benign recurrent intrahepatic cholestasis)

### A 16-year-old boy with jaundice

23 มกราคม 2558

รศ. นพ. ประพันธ์ อานเป็รื่อง

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

เด็กชาย อายุ 16 ปี

อาการสำคัญ ตัวเหลืองมา 1 เดือน

ประวัติปัจจุบัน

เมื่ออายุ 2 ปีครึ่ง ผู้ป่วยมีอาการตัวเหลืองนาน 2 สัปดาห์ ได้ไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลเอกชน ตรวจเลือดพบการทำงานของตับผิดปกติโดยมีภาวะ cholestasis ผลการตรวจเลือดหาไวรัสตับอักเสบบีให้ผลลบ ได้รับการรักษาด้วย cholestyramine นาน 1 เดือน อาการตัวเหลืองหายไป และผลเลือดเป็นปกติ

เมื่ออายุ 13 ปี ผู้ป่วยมีอาการตัวเหลืองอีกครั้งนาน 1 เดือน เมื่อ 2 เดือนก่อนได้ไปพบแพทย์เพื่อรักษาสิว ได้รับประทานยา ciprofloxacin และ doxycycline อยู่ 3 สัปดาห์

1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการตัวเหลืองและคันตามตัว ได้ไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลเอกชน ตรวจร่างกาย : jaundice, no pallor , liver 1.5 cm below RCM , spleen-not palpable

LFT : TB 17.9, DB 13.7 mg/dL; AST 46, ALT 46, ALP 381 U/L

Hepatitis markers (B & C) - negative, anti HAV IgG - positive

Abdominal ultrasound : mild hepatomegaly

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย ursodeoxycholic acid และได้รับการส่งต่อเพื่อการตรวจเพิ่มเติม

ตรวจร่างกาย: BW 41 kg, height 159 cm

T 37° C, RR 15 /min , HR 80/min, BP 120/70 mmHg

GA : Good consciousness, marked jaundice, no pallor

Abdomen : Liver and spleen - not palpable    Others: unremarkable

### Initial investigations:

CBC : Hct 35 %, WBC 9300/cu mm (N 63, L 28, M 5, E 3, B 1%),

platelets 430,000/cu mm, RBC morphology - normal

LFT : TB 15, DB 12 mg/dL; AST 68, ALT 50, ALP 299 U/L

**Problem lists:** Conjugated hyperbilirubinemia

DDX : Drug-induced liver injury

### Conjugated Hyperbilirubinemia

#### *Viral Infections*

Hepatitis viruses A, B, C, D, E

Epstein-Barr virus

Cytomegalovirus

Herpes simplex

#### *Metabolic Liver Disease*

Wilson disease

Alpha-1-antitrypsin deficiency

Cystic fibrosis

#### *Biliary Tract Disorders*

Cholelithiasis

Cholecystitis

Choledochal cyst

Sclerosing cholangitis

#### *Autoimmune Liver Disease*

Type 1 (anti-smooth muscle antibody)

Type 2 (anti-liver-kidney-microsomal antibody)

#### *Hepatotoxins*

Drugs: Acetaminophen

Anticonvulsants

Anesthetics

Antituberculous agents

Chemotherapeutic agents

Antibiotics

Oral contraceptives

Other: Alcohol, insecticides, organophosphates

#### *Vascular Causes*

Budd-Chiari syndrome

Veno-occlusive disease

## Drug-induced liver injury

|  |                         |                                |                 |
|--|-------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Cholestatic<br>(AP >2× ULN, ALT/AP <2) | Amoxicillin/clavulanate | Mixed<br>(elevated AP and ALT) | Amitriptylline  |
|  | Anabolic steroids       |                                | Azathioprine    |
|  | Azathioprine            |                                | Captopril       |
|  | Chlorpromazine          |                                | Carbamazepine   |
|  | Clopidogrel             |                                | Clindamycin     |
|  | Cytarabine              |                                | Cyprohepatadine |
|  | Erythromycin            |                                | Enalapril       |
|  | Estrogen                |                                | Flutamide       |
|  | Fosinopril              |                                | Ibuprofen       |
|  | Irbesartan              |                                | Nitrofurantoin  |
|  | Phenothiazines          |                                | Phenobarbital   |
|  | Sulindac                |                                | Phenytoin       |
|  | Terbinafine             |                                |                 |
|  | Tricyclics              |                                |                 |

**Table 2 Common causes of drug-induced liver injury in the United States**

| Types of drugs    | Specific drugs (number of cases)   |
|-------------------|------------------------------------|
| Analgesics/NSAIDs | Acetaminophen (124)                |
|                   | Drugs in combination with APAP (3) |
|                   | Diclofenac (4)                     |
|                   | Celecoxib (2)                      |
| Antimicrobials    | Isoniazid (37)                     |
|                   | Amoxicillin/clavulanate (24)       |
|                   | Nitrofurantoin (13)                |
|                   | Trimethoprim/sulfamethoxazole (9)  |
|                   | Ciprofloxacin (5)                  |
|                   | Levofloxacin (4)                   |
|                   | Terbinafine (4)                    |
|                   | Telithromycin (5)                  |
|                   | Fialuridine (3) <sup>1</sup>       |
|                   | Azithromycin (3)                   |
|                   | Oxacillin (3)                      |
|                   | Minocycline (3)                    |
|                   | Amoxicillin (2)                    |
|                   | Doxycycline (2)                    |
| Fluconazole (2)   |                                    |
| Nevirapine (2)    |                                    |

### Further Investigations:

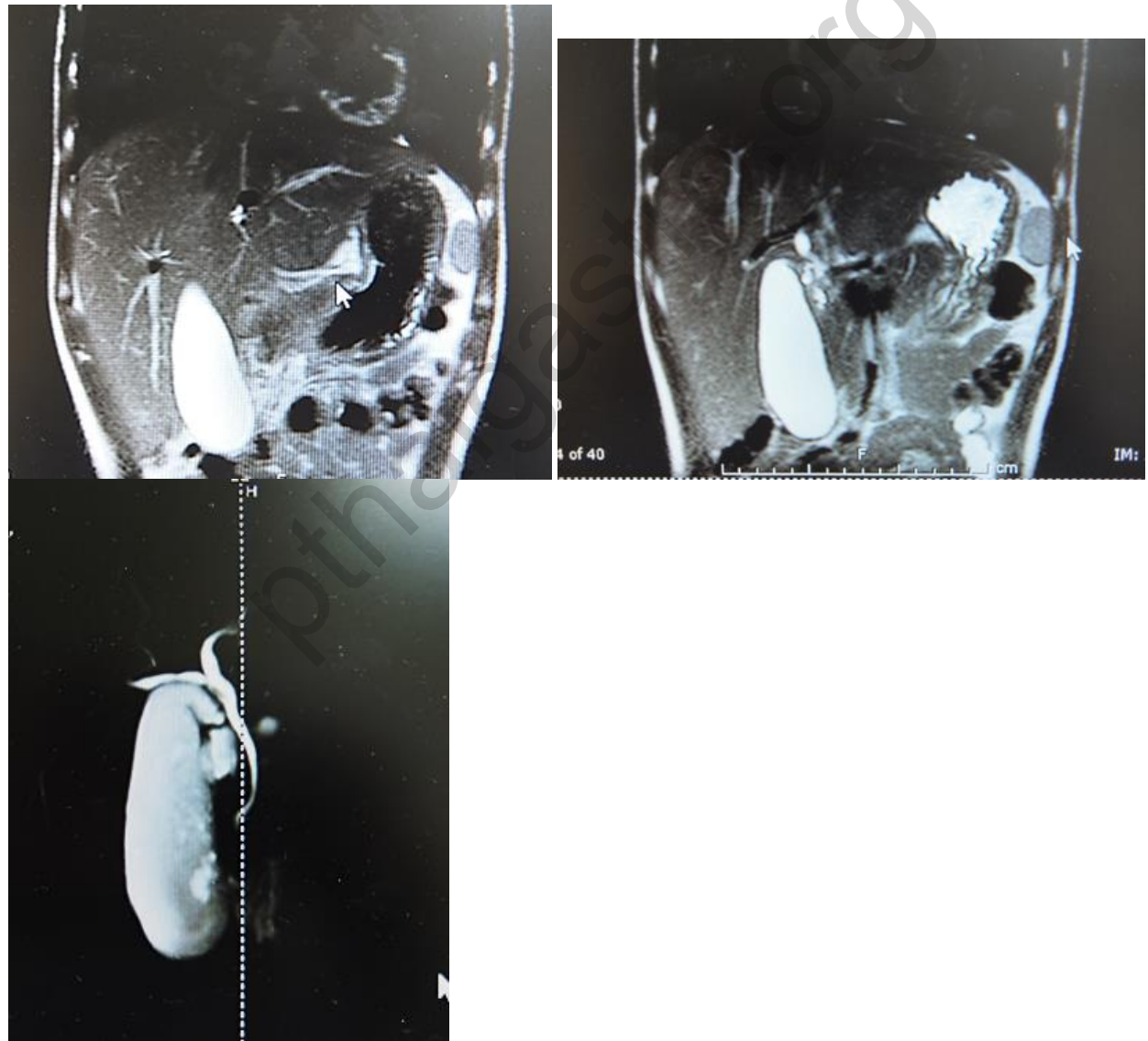
Viral hepatitis profiles : Negative for HBsAg, anti-HBs, anti-HCV, CMV & EBV IgG

Autoimmune liver profiles: ANA, anti SMA, anti LKM - negative.

Investigation for Wilson: normal serum copper, serum ceruloplasmin and urine copper

Abdominal ultrasound: mild hepatomegaly.

**MRCP:** dilatation of gall bladder, no biliary tract abnormality, normal liver and pancreas



## Treatment and clinical course

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา Ursodeoxycholic acid เป็นเวลา 2 เดือน

ผลการตรวจวินิจฉัยหลังรักษาดังแสดง

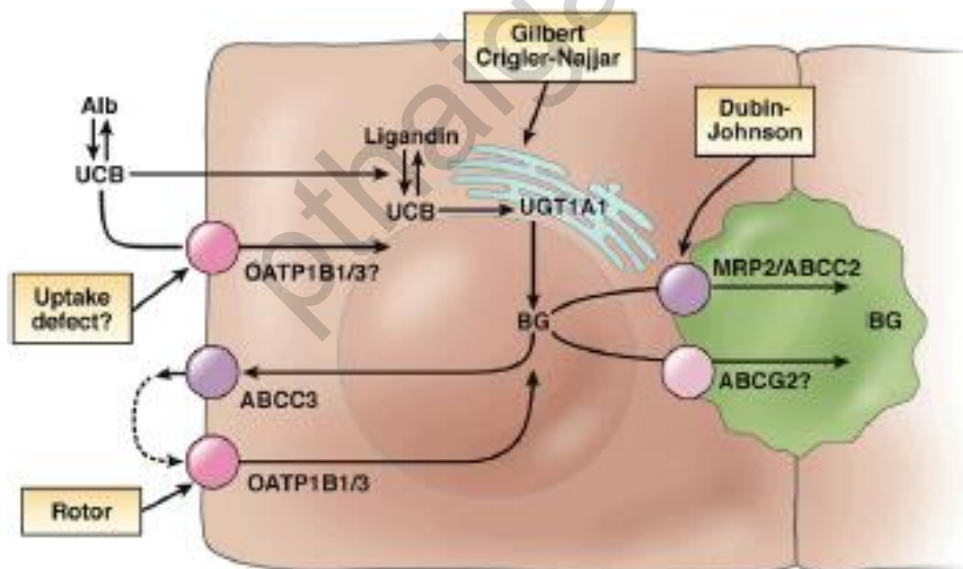
| Day             | Second episode |      |     |     |
|-----------------|----------------|------|-----|-----|
|                 | D1             | D14  | D30 | D60 |
| TB (mg/dL)      | 18             | 15.2 | 2.7 | 1   |
| DB (mg/dL)      | 14             | 11.8 | 1.7 | 0.2 |
| AST (U/L)       | 46             | 68   | 31  | 27  |
| ALT (U/L)       | 46             | 50   | 25  | 17  |
| ALP (U/L)       | 381            | 299  | 199 |     |
| GGT (U/L)       |                |      |     |     |
| Albumin (g/dL)  |                | 4    | 4.4 |     |
| Globulin (g/dL) |                | 2.9  | 2.6 |     |
| PT (sec)        |                | 11.1 |     |     |
| PTT (sec)       |                | 27.9 |     |     |

ต่อมามีอาการคันตามตัวมา 1 เดือน ตัวเหลืองและ อ่อนเพลียมา 2 สัปดาห์ ได้รับยา Ursodeoxycholic acid อาการไม่ดีขึ้น ตรวจร่างกาย: marked jaundice, others - unremarkable

### Differential diagnoses:

- Rotor syndrome
- Dubin-Johnson syndrome
- Benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC)
- Progressive familial intrahepatic cholestatic syndromes
- Primary biliary cirrhosis
- Primary sclerosing cholangitis
- Drug-induced liver injury

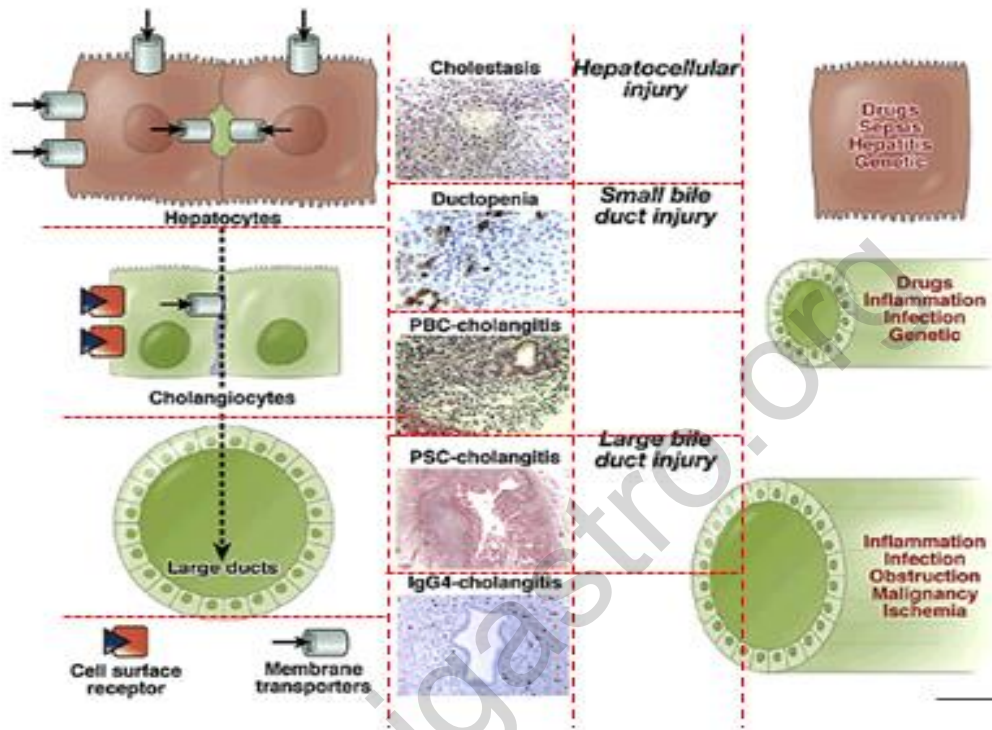
### รูปแสดง Transporters involved in inherited disorder of bilirubin metabolism (Ref. 4)



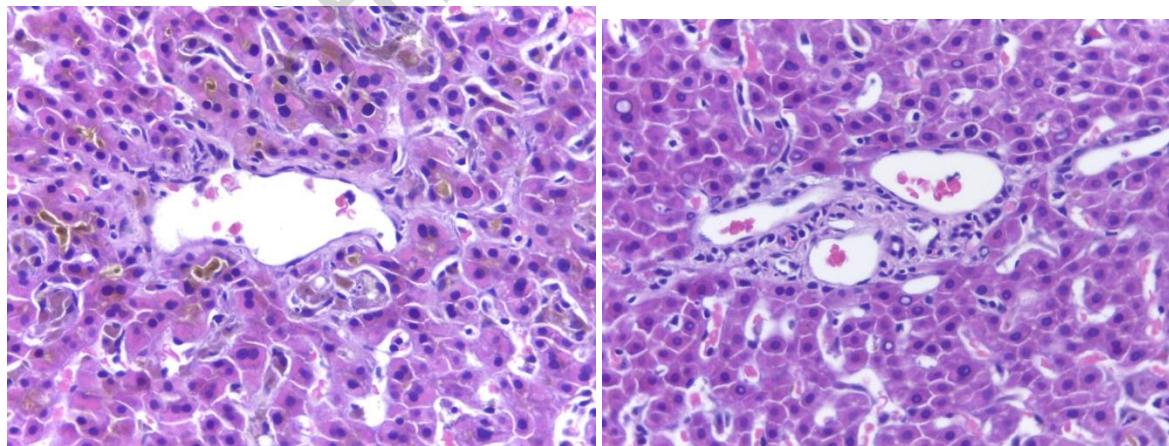
**Figure 3.** Schematic view of the transporters involved in inherited disorders of bilirubin metabolism. UCB, unconjugated bilirubin; Alb, albumin; BG, bilirubin glucuronide.



**Cholestasis and hepatobiliary injury: etiologies of cholestatic liver disease related to the site of hepatobiliary insults (Ref. 5)**



**Liver histology**



Bland centrilobular cholestasis

Minimal inflammatory infiltrate in portal tracts, unremarkable interlobular bile duct and no ductular reaction

**Diagnosis:** Benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC)

ให้การวินิจฉัยตาม diagnostic criteria ที่จะกล่าวต่อไป โดยหลักการวินิจฉัยที่สำคัญคือ ผู้ป่วยจะมี intrahepatic cholestasis ที่เป็นซ้ำๆและจะต้องแยกสาเหตุอื่นๆที่ทำให้เกิดอาการออกไป

ให้การรักษาโดยให้ยา Rifampicin 300 mg/day

ผลการตรวจวินิจฉัยหลังการรักษาดังแสดง

| Day         | Second episode |      |     |     | Third episode |    |     |      |      |     |     |  |
|-------------|----------------|------|-----|-----|---------------|----|-----|------|------|-----|-----|--|
|             | D1             | D14  | D30 | D60 | D1            | D7 | D14 | D21  | D35  | D60 | D90 |  |
| TB (mg/dL)  | 18             | 15.2 | 2.7 | 1   | 17            | 19 | 25  | 20.8 | 5.1  | 1   | 0.5 |  |
| DB (mg/dL)  | 14             | 11.8 | 1.7 | 0.2 | 12.2          | 14 | 22  | 19   | 4.74 | 0.8 | 0.2 |  |
| SGOT ( U/L) | 46             | 68   | 31  | 27  | 61            |    | 48  | 61   | 90   | 22  | 24  |  |
| SGPT (U/L)  | 46             | 50   | 25  | 17  | 85            |    | 42  | 59   | 120  | 16  | 27  |  |
| ALP(U/L)    | 381            | 299  | 199 |     | 447           |    | 374 | 364  | 252  | 140 | 121 |  |
| GGT(U/L)    |                |      |     |     |               |    | 9   |      | 17   | 17  | 13  |  |
| Alb (g/dL)  |                | 4    | 4.4 |     |               |    |     |      |      |     |     |  |
| Glo (g/dL)  |                | 2.9  | 2.6 |     |               |    |     |      |      |     |     |  |
| PT (sec)    |                | 11.1 |     |     | 10            |    |     |      |      |     |     |  |
| PTT(sec)    |                | 27.9 |     |     | 25            |    |     |      |      |     |     |  |



## Benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC)

- First report by Summerskill and Walshe in 1959
- Genetic disease, mostly European people

### Clinical features:

- First attack of intense pruritus and jaundice : teens and twenties
- Male predominance
- Each attack : 2 weeks – 18 months
- Asymptomatic period
- Average of attack : once every 2 years

## Symptoms and physical examination

|                         | Symptomatic period | Asymptomatic period |
|-------------------------|--------------------|---------------------|
| <u>Symptom</u>          |                    |                     |
| Pruritus                | Severe             | Absent              |
| Nausea                  | Sometimes present  | Absent              |
| Steatorrhea             | Frequently present | Absent              |
| Weight loss             | Sometimes present  | Weight regained     |
| Bleeding                | Sometimes present  | Resolved            |
| <u>Physical finding</u> |                    |                     |
| Jaundice                | Present            | Absent              |
| Excoriations            | Frequently present | Resolved            |
| Hepatomegally           | Sometimes present  | Resolved            |
| Splenomegally           | Never              | Never               |
| Ecchymoses              | Sometimes present  | Resolved            |

## Lab findings

|                           | Symptomatic period     | Asymptomatic period    |
|---------------------------|------------------------|------------------------|
| <u>Laboratory Studies</u> |                        |                        |
| ALP                       | Elevated               | Normal                 |
| AST and ALT               | Normal mildly elevated | Normal                 |
| GGT                       | Normal mildly elevated | Normal                 |
| Prothrombin time          | Normal prolonged       | Normal                 |
| Serum bile acids          | Elevated               | Normal mildly elevated |
| Bile acid pool size       | Reduced                | Reduced                |
| Fecal bile acid loss      | Increased              | Increased              |
| <u>Liver histology</u>    | Present                | Absent                 |
| Bilirubinostasis          | Present                | Absent                 |
| Bile plugs                | Sometimes present      | Absent                 |
| Bile lakes                | Sometimes present      | Absent                 |

Clin Liver Dis 8 (2004) 133–149

### Diagnostic criteria:

1. At least two episodes of jaundice separated by a symptom-free interval lasting several months to years
2. Laboratory values consistent with intrahepatic cholestasis
3. GGT either normal or only minimal elevated
4. Severe pruritus secondary to cholestasis
5. Liver histology demonstrating centrilobular cholestasis
6. Normal intra-and extra-hepatic bile ducts

## Genetics defect in BRIC:

- BRIC1 : AR disorder, defect gene *ATP8B1*, long arm of chromosome 18q21
- BRIC2 : AR disorder, mutation in *ABCB11*, chromosome 2q24

## Treatment:

| Therapeutic options                 | Relative effectiveness                       |
|-------------------------------------|--|
| <u>Pruritus</u>                     |  |
| Antihistamines                      | Marginally effective                         |
| Cholestyramine                      | Marginally effective                         |
| Phenobarbital                       | Possibly effective                           |
| Rifampin                            | Possibly effective                           |
| Ursodeoxycholic acid                | Possibly effective                           |
| Opiate antagonists                  | Possibly effective                           |
| S-adenosylmethionine                | Ineffective (Not available in United States) |
| UV light therapy                    | Unknown                                      |
| Plasmapheresis                      | Possibly effective                           |
| <u>Fat malabsorption</u>            |  |
| Low-fat diet                        | Unknown                                      |
| Vitamin K                           | Effective                                    |
| Short-chain fatty acids             | Unknown                                      |
| Pancreatic enzyme supplementation   | Speculative based on genetic defect          |
| <u>Prevention of future attacks</u> |  |
| Ursodeoxycholic acid                | May be effective; more studies needed        |

## References

1. Luketic VA, Shiffman ML. Benign recurrent intrahepatic cholestasis.  
Clin Liver Dis. 2004 Feb; 8(1):133-49.
2. Summerskill WH, Walshe JM. Benign recurrent intrahepatic "obstructive"  
jaundice. Lancet. 1959 Oct; 2(7105):686-90.
3. van der Woerd WL, van Mil SW, Stapelbroek JM, Klomp LW, van de Graaf SF,  
Houwen RH. Familial cholestasis: progressive familial intrahepatic  
cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis and intrahepatic  
cholestasis of pregnancy.  
Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010 Oct; 24(5):541-53.
4. Erlinger SI, Arias IMI, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport  
and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences.  
Gastroenterology. 2014 Jun; 146(7):1625-38.
5. Hirschfield GMI, Heathcote EJ, Gershwin ME. Pathogenesis of cholestatic liver  
disease and therapeutic approaches.  
Gastroenterology. 2010 Nov; 139(5):1481-96.